

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

NAVIGATOR : essai de prévention des complications cardio-vasculaires et du diabète de type 2 par le valsartan et/ou le natéglinide

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'étude NAVIGATOR («Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research») est un grand essai international ayant enrôlé 9,031 sujets à haut risque en raison de la présence d'une diminution de la tolérance au glucose et d'antécédents ou de facteurs de risque cardio-vasculaires. Cet essai visait à tester si le valsartan (un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II) et/ou le natéglinide (un insulinosécrétagogue à action rapide et brève) sont capables de réduire le risque de survenue d'un diabète de type 2 et l'incidence des complications cardio-vasculaires. Après un suivi médian de 6,5 années, ni le valsartan ni le natéglinide n'améliore le pronostic cardio-vasculaire dans la population étudiée bénéficiant déjà d'une pharmacothérapie protectrice et, par ailleurs, soumise à un renforcement des mesures hygiéno-diététiques dans le décours de l'essai. Le natéglinide ne diminue pas le risque de survenue d'un diabète. Par contre, le valsartan réduit l'incidence de diabète de type 2 de 14 %, confirmant l'intérêt du blocage du système rénine-angiotensine dans cette population à risque.

MOTS-CLÉS : Diabète - Diminution de la tolérance au glucose - Maladies cardio-vasculaires - Natéglinide - Prévention - Valsartan

NAVIGATOR : A TRIAL OF PREVENTION OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AND TYPE 2 DIABETES WITH VALSARTAN AND/OR NATEGLINIDE

SUMMARY : NAVIGATOR («Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research») is a large international placebo-controlled trial that randomised 9,031 individuals at high risk because of impaired glucose tolerance and established cardiovascular disease or cardiovascular risk factors. This trial aimed at investigating whether valsartan (a selective AT1 receptor antagonist) and/or nateglinide (a short-acting insulin-secreting agent) are able to reduce the incidence of type 2 diabetes and cardiovascular events. After a median follow up of 6.5 years, neither valsartan nor nateglinide improved cardiovascular prognosis in the tested population, which already benefited from a protective pharmacotherapy at baseline and a reinforcement of lifestyle modification throughout the trial. Nateglinide did not diminish the risk of new onset diabetes. In contrast, valsartan reduced the incidence of type 2 diabetes by 14 %, confirming the potential interest of the blockade of the renin-angiotensin system in this high-risk population.

KEYWORDS : Cardiovascular disease - Diabetes mellitus - Impaired glucose tolerance - Nateglinide - Prevention - Valsartan

INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires (CV) représentent toujours une cause majeure de morbi-mortalité dans les pays industrialisés. La prévention des complications coronariennes et cérébro-vasculaires passe par une approche globale, ciblant tous les facteurs de risque, en particulier chez les individus dont le profil est particulièrement défavorable (1). Outre les mesures hygiéno-diététiques (alimentation saine, activité physique régulière, évitement du tabagisme, consommation modérée d'alcool), divers classes pharmacologiques ont apporté la preuve de leur efficacité à prévenir les complications CV (1), notamment les statines, l'acide acétylsalicylique, les bêta-bloquants et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA). Cette démonstration a été apportée que ce soit avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA), en particulier chez des individus avec hypertension artérielle, insuffisance

cardiaque ou antécédents d'infarctus du myocarde (2, 3). Même si la relation entre glycémie et accidents CV est complexe chez les patients diabétiques, avec l'existence d'une courbe en J (sans doute liée au risque iatrogène d'hypoglycémies) (4, 5), les personnes avec diminution de la tolérance au glucose et/ou légère élévation de la glycémie à jeun sont considérées comme ayant un risque CV accru (6). Par ailleurs, l'hyperglycémie post-prandiale est associée à un stress oxydatif et une dysfonction endothéliale et a été incriminée dans l'accroissement du risque de maladies CV (7, 8).

La prévention du diabète de type 2 (DT2) est devenue un objectif prioritaire de santé publique au vu de l'«épidémie» déjà présente et sensée s'aggraver dans les prochaines années (9). Les sujets à risque de développer un DT2 ont un profil bien connu (10) et la diminution de la tolérance au glucose représente un facteur de risque démontré. On estime, en effet, qu'environ la moitié des personnes présentant cette anomalie métabolique vont évoluer vers un DT2 dans les années qui suivent (6). La prévention du DT2 requiert avant tout des mesures hygiéno-diététiques, visant notamment à ramener et/ou

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

maintenir le poids corporel dans les limites de la normale, en évitant l'obésité abdominale par une alimentation équilibrée et la pratique régulière d'un exercice musculaire d'endurance (11). Divers médicaments ont démontré leur capacité à réduire l'incidence des nouveaux cas de DT2 (12), en particulier les inhibiteurs du système RAA (13, 14) et divers antidiabétiques oraux dont principalement la metformine, l'acarbose et les thiazolidinediones (glitazones) (15). Comme le diabète constitue un risque CV à part entière, la prévention du DT2, par des mesures hygiéno-diététiques ou des approches pharmacologiques, représente aussi, à terme, un moyen de réduire l'incidence des complications CV (16).

L'étude NAVIGATOR («Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research») a testé si le valsartan et/ou le natéglinide sont capables de réduire l'incidence des complications CV, d'une part, le risque de survenue d'un DT2, d'autre part, chez des sujets à haut risque en raison de la présence d'antécédents ou de facteurs de risque CV et d'une diminution de la tolérance au glucose (17). Le valsartan (Diovane®, Novartis) est un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 dont les effets de protection CV et de prévention du DT2 ont été démontrés, notamment chez des patients hypertendus (18). Le natéglinide (Starlix®, Novartis, antidiabétique oral non commercialisé en Belgique) est un insulinosécrétagogue à très courte durée d'action capable de corriger l'hyperglycémie post-prandiale, y compris chez des personnes avec diminution de la tolérance au glucose, sans induire d'hypoglycémies tardives (19). Le but de cet article est de résumer les principaux résultats de l'étude NAVIGATOR, récemment publiés online dans deux articles jumelés dans le *New England Journal of Medicine* le 14 mars 2010, et à laquelle nous avons eu l'honneur de contribuer (20,21).

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE NAVIGATOR

NAVIGATOR est un vaste essai clinique contrôlé multicentrique international (806 centres dans 40 pays), réalisé sur un mode de comparaison «2 x 2». Cette étude vise, en effet, à comparer les effets du valsartan (80 mg, posologie titrée jusque 160 mg par jour) avec un placebo et les effets du natéglinide (3 x 30 mg/jour, dose titrée jusque 60 mg 3 fois par jour) avec un placebo ainsi que les effets de l'association des deux molécules actives versus l'administration d'un double placebo. Les traitements pharmacologiques ont été administrés, de façon aléatoire

et en double aveugle, en complément de mesures hygiéno-diététiques classiques.

Le but de l'étude était double : d'une part, analyser les effets du traitement sur l'incidence de DT2; d'autre part, analyser les effets du traitement sur les événements CV vitaux. Trois critères de jugement primaires ont été privilégiés : 1) l'apparition d'un diabète dépisté par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO); 2) un critère composite CV étendu regroupant les décès d'origine CV, les infarctus non mortels, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, angor instable ou revascularisation artérielle; et 3) un critère composite restreint excluant l'angor instable et les revascularisations. Parmi les critères secondaires ou exploratoires ont été envisagées chacune des composantes des critères composites ainsi que la mortalité totale.

Le suivi médian moyen a été de 5 ans pour le développement du diabète et de 6,5 années pour les événements cliniques vitaux.

PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE

Les personnes éligibles pour NAVIGATOR devaient avoir une diminution de la tolérance au glucose (glycémie 140-200 mg/dl 2 heures après une charge orale de glucose), une glycémie à jeun entre 95 et 125 mg/dl et au moins un facteur de risque CV ou une maladie CV connue (si sujet âgé de 50 ans ou plus). Les critères spécifiques d'exclusion étaient la prise d'un IEC ou d'un ARA pour une hypertension artérielle (un IEC pouvait être prescrit pour une autre indication) et l'utilisation d'agents antidiabétiques durant les 5 dernières années.

Au total 9.306 sujets ont été inclus dans l'essai. L'analyse des caractéristiques principales donne les moyennes suivantes : âge 64 ans, sexe ratio 1/1, indice de masse corporelle 30,5 kg/m², tour de taille 104 cm chez les hommes et 98 cm chez les femmes, pression artérielle 139,5/82,5 mm Hg. En ce qui concerne les antécédents, on notait une histoire familiale de diabète chez 38 % des patients, un antécédent personnel d'au moins un événement CV dans 24,4 % des cas, et la présence d'au moins un facteur de risque CV chez 98,7 % des sujets recrutés (parmi ceux-ci, près de 80 % étaient hypertendus traités, mais généralement bien contrôlés). La plupart des patients recevaient déjà un traitement de base de protection CV. A l'entrée dans l'étude, ceux avec antécédents CV étaient traités de façon plus intensive que ceux avec uniquement un facteur de risque: IEC 22 vs 3%, antiagrégant plaquet-

taire 76 vs 24 %, bêta-bloquant 62 vs 32 %, hypolipidémiant 64 vs 30 %.

Outre l'intervention pharmacologique, tous les patients ont bénéficié de conseils hygiéno-diététiques répétés, avec comme objectifs d'abaisser le poids corporel de 5 %, de réduire les graisses totales et saturées et d'augmenter l'activité physique de 150 minutes par semaine. Ces mesures ont été relativement bien suivies ainsi qu'en témoignent les évolutions assez favorables observées sous placebo.

EFFETS DU VALSARTAN

Les principaux résultats obtenus avec le valsartan sont résumés dans le tableau I. La proportion de sujets sous valsartan était de 77,6 % après 1 an, 72,3 % après 3 ans et 66,2 % après 5 ans, dont plus de 90 % avec la plus haute dose de 160 mg par jour. Il faut noter qu'à la fin de l'étude, 20 % des patients du groupe valsartan prenaient un IEC (vs 24 % dans le groupe placebo; $P < 0,001$).

Le valsartan réduit significativement l'incidence cumulée de DT2 (33,1 %) en comparaison au placebo (36,8 %) (hasard ratio ou HR = 0,86; $P < 0,001$). Cet effet est observé dans tous les sous-groupes pré-spécifiés. Dans le groupe valsartan, la glycémie à jeun (- 0,59 mg/dl; $P < 0,01$) et la glycémie mesurée à la 2^{ème} heure d'une HGPO (- 3,15 mg/dl; $P < 0,001$) sont plus basses que dans le groupe placebo et moins de patients ont dû recevoir un antidiabétique oral.

Par contre, le valsartan ne réduit pas l'incidence du critère composite CV étendu (14,5 % vs 14,8 %; HR = 0,96; $P = 0,43$) ni du critère composite CV restreint (8,1 % vs 8,1 %; HR = 0,99; $P = 0,85$) en comparaison au placebo. Cette neutralité est confirmée dans tous les sous-groupes préspecifiés. De même, aucune différence significative n'a été observée entre les deux bras pour ce qui concerne chaque item du critère composite étendu. La seule exception concerne les AVC mortels et non mortels dont l'incidence est légèrement plus basse avec le valsartan qu'avec le placebo (Tableau I). Cette différence pourrait résulter de la diminution plus importante de la pression artérielle dans le groupe valsartan par rapport au groupe placebo: différence de 2,8 mm Hg pour la systolique ($P < 0,001$) et de 1,4 mm Hg pour la diastolique ($P < 0,001$). La mortalité totale tend à être légèrement plus basse dans le groupe valsartan, mais la différence n'atteint pas le seuil de signification statistique : 6,4 % vs 7,0 % sous placebo; HR = 0,90; $P = 0,17$. Il n'y a pas eu davantage d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie sous valsartan que sous placebo; par contre, il y a eu un peu plus de manifestations indésirables en relation avec une hypotension (42,4 % vs 35,9 %; $P < 0,001$).

Ainsi, chez les personnes avec diminution de la tolérance au glucose et à haut risque CV en raison, le plus souvent, du cumul de facteurs de risque ou, moins fréquemment, de la préexistence d'une maladie CV, la prescription de valsartan pendant 5 années, en combinaison avec des mesures hygiéno-diététiques, réduit significativement le risque relatif de développer un DT2

TABLEAU I. EFFETS DU VALSARTAN SUR LES PRINCIPAUX CRITÈRES D'ÉVALUATION DANS L'ÉTUDE NAVIGATOR.
CV : CARDIO-VASCULAIRE. IC : INTERVALLE DE CONFIANCE. AVC : ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX. NS : NON SIGNIFICATIF.

Critères d'évaluation	Valsartan N = 4631	Placebo N = 4675	Hasard ratio (IC 95%)	P
Progression vers le diabète N (%)	1532 (33,1)	1722 (36,8)	0,86 (0,80-0,92)	< 0,001
Événements CV étendus (*) N (%)	672 (14,5)	693 (14,8)	0,96 (0,86-1,07)	NS
Événements CV restreints (**) N (%)	375 (8,1)	377 (8,1)	0,99 (0,86-1,14)	NS
Mortalité CV N (%)	128 (2,8)	116 (2,5)	1,09 (0,85-1,40)	NS
Mortalité totale N (%)	295 (6,4)	327 (7,0)	0,90 (0,77-1,05)	NS
AVC mortels ou non N (%)	105 (2,3)	132 (2,8)	0,79 (0,61-1,02)	0,07

(*) Critère composite CV étendu regroupant les décès d'origine CV, les infarctus non mortels, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, angor instable ou revascularisation artérielle

(**) Critère composite CV restreint regroupant les décès d'origine CV, les infarctus non mortels, les AVC non mortels et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

de 14 %, mais n'améliore pas le pronostic CV. Aucune interaction significative n'a été détectée avec la co-administration de natéglinide.

EFFETS DU NATÉGLINIDE

Les principaux résultats obtenus avec le natéglinide sont résumés dans le tableau II. La proportion de sujets sous natéglinide (3 x 60 mg/jour) étaient de 79,8 % après 1 an, 74,7 % après 3 ans et 69,9 % après 5 ans.

Après ajustement pour comparaisons multiples, le natéglinide ne réduit pas l'incidence cumulée de diabète (36 %) en comparaison au placebo (34 %), ce qui donne un hasard ratio légèrement supérieur à 1 (HR = 1,07; P = 0,05). Alors que la glycémie à jeun est très légèrement plus basse sous traitement par natéglinide (- 0,47 mg/dl; P = 0,03), la glycémie 2 heures après la charge orale en glucose est modérément accrue dans le groupe traité préalablement par natéglinide par comparaison au groupe témoin (+ 4,37 mg/dl; P < 0,001). Dans une analyse exploratoire, il apparaît que le nombre de nouveaux cas de diabète diagnostiqué par l'élévation de la glycémie à jeun > 125 mg/dl est plus bas dans le groupe natéglinide que dans le groupe placebo alors que le nombre de nouveaux cas de diabète diagnostiqué par une glycémie à 2 heures de l'HGPO > 200 mg/dl est plus élevé dans le groupe natéglinide que dans le groupe placebo (Tableau II). Le taux

d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) au moment du diagnostic du diabète est significativement plus bas dans le groupe natéglinide (6,1 vs 6,3 %, P < 0,001). Le risque d'hypoglycémies est presque doublé dans le groupe natéglinide comparé au groupe placebo (19,6 vs 11,3 %), mais les épisodes rapportés sont le plus souvent d'intensité légère. Les personnes incluses dans le groupe natéglinide ont terminé l'étude avec un poids légèrement supérieur (+ 0,35 kg; P < 0,001) par rapport à ceux du groupe placebo, et cette augmentation était associée à une augmentation significative du tour de taille, mais sans répercussions sur la pression artérielle.

Le natéglinide ne modifie pas significativement le critère composite CV étendu ni le critère composite CV restreint, ni d'ailleurs la mortalité CV ou totale (Tableau II). De même, il n'y eu aucune différence entre les deux groupes pour chacun des critères d'évaluation secondaire CV. Aucun sous-groupe pré-spécifié ne montre une réduction significative des événements CV, quels qu'ils soient, parmi les patients traités par le natéglinide par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Ainsi, chez des personnes avec diminution de la tolérance au glucose et à haut risque CV, l'administration de natéglinide pendant 5-6,5 années ne réduit pas l'incidence de diabète ni celle des événements CV. Aucune interaction significative

TABLEAU II. EFFETS DU NATÉGLINIDE SUR LES PRINCIPAUX CRITÈRES D'ÉVALUATION DANS L'ÉTUDE NAVIGATOR.
CV : CARDIO-VASCULAIRE. IC : INTERVALLE DE CONFIANCE. DT2 : DIABÈTE DE TYPE 2.
HGPO : HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE. NS : NON SIGNIFICATIF.

Critères d'évaluation	Valsartan N = 4645	Placebo N = 4661	Hasard ratio (IC 95%)	P
Progression vers le diabète (DT2) N (%)	1674 (36,0)	1590 (33,9)	1,07 (1,00-1,15)	0,05
Diagnostic du DT2 (à jeun) N (%)	775 (16,7)	877 (18,8)	0,87 (0,79-0,96)	0,005
Diagnostic du DT2 (HGPO 2h) N (%)	981 (21,1)	819 (17,6)	1,24 (1,13-1,36)	0,001
Événements CV étendus (*) N (%)	658 (14,2)	707 (15,2)	0,93 (0,83-1,03)	NS
Événements CV restreints (**) N (%)	365 (7,9)	387 (8,3)	0,94 (0,82-1,09)	NS
Mortalité CV N (%)	126 (2,7)	118 (2,5)	1,07 (0,83-1,38)	NS
Mortalité totale N (%)	310 (6,7)	312 (6,7)	1,00 (0,85-1,17)	NS

(*) Critère composite CV étendu regroupant les décès d'origine CV, les infarctus non mortels, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, angor instable ou revascularisation artérielle

(**) Critère composite CV restreint regroupant les décès d'origine CV, les infarctus non mortels, les AVC non mortels et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

n'a été détectée avec la co-administration de valsartan.

DISCUSSION

PRÉVENTION DU DIABÈTE

La prévention du DT2 passe essentiellement par les mesures hygiéno-diététiques chez les personnes à risque dont les caractéristiques sont bien connues (9-11). Parmi celles-ci, la présence d'une légère élévation de la glycémie à jeun (100-125 mg/dl) ou d'une diminution de la tolérance au glucose à l'HGPO (140-200 mg/dl deux heures après la charge en glucose) expose à un risque de 50 % environ au développement d'un DT2 dans les années qui suivent (6). Plusieurs études ont démontré que, chez ce type de patients, l'intensification du régime alimentaire et la pratique régulière d'une activité physique sont capables de réduire de plus de 50 % l'incidence de survenue du DT2 (16). Hélas, on sait que la mise en pratique de ces mesures est difficile et que beaucoup de personnes ne suivent pas les conseils les amenant à changer leur style de vie. Dès lors, il est opportun de se poser la question de savoir si une intervention pharmacologique ne serait pas capable de freiner l'évolution vers le DT2 (12, 16).

Plusieurs agents pharmacologiques classiquement utilisés comme antidiabétiques oraux ont été testés dans des essais de prévention et des résultats positifs ont été rapportés avec des médicaments qui épargnent la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas. C'est le cas avec la metformine, l'acarbose ou encore, plus récemment, avec les thiazolidinediones, encore appelées glitazones (12, 15). Parmi ces médicaments, la metformine est, sans doute, celui qui s'avère le plus intéressant si l'on combine les critères d'efficacité - sécurité - tolérance - coût (16). L'étude NAVIGATOR a testé une autre hypothèse en recourant à un insulinosécrétagogue à action rapide et courte. Cette stratégie devrait permettre à la cellule B de répondre par un meilleur pic précoce d'insuline lors de l'absorption d'un repas plus ou moins riches en glucides, ce qui ampute d'autant l'hyperglycémie post-prandiale chez des sujets avec une diminution connue de la tolérance au glucose et protège la cellule B de la nécessité d'une sécrétion d'insuline ample et prolongée secondaire. Force est de reconnaître que les résultats de NAVIGATOR sont négatifs à cet égard puisque le groupe traité par natéglinide ne développe pas moins de diabète que le groupe placebo. Au contraire, il existe une tendance à plus de nouveaux cas de DT2 diagnos-

tiqués dans le groupe traité par natéglinide (21). Il est sans doute important, cependant, de prendre en considération la différence entre les deux groupes selon que le diagnostic est basé sur la glycémie à jeun (favorable au natéglinide) ou sur la glycémie mesurée à la 2^{ème} heure d'une HGPO (favorable au placebo). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la cellule B est peut-être entrée en sidération fonctionnelle transitoire vis-à-vis d'une charge aiguë de glucose lorsqu'elle a été stimulée par le natéglinide depuis des années, comme étayé dans l'article original (21). Dans ces conditions, réaliser l'HGPO sans administration préalable du natéglinide entraîne une moindre sécrétion d'insuline et donc une moins bonne tolérance au glucose. Cette difficulté d'analyse rentre dans la problématique plus complexe de la démonstration d'une prévention de DT2 avec l'utilisation d'un antidiabétique oral, avec ou sans sevrage du médicament, comme nous l'avons discuté précédemment (15).

Une autre approche qui paraissait intéressante pour prévenir le DT2 était l'administration d'un inhibiteur du système RAA (13, 14). Plusieurs analyses post-hoc de grands études réalisées chez les patients hypertendus, insuffisants cardiaques ou coronariens ont rapporté une incidence moindre de DT2 chez les personnes traitées par un IEC ou un ARA (13, 14). Par contre les résultats de l'étude DREAM spécifiquement conçue pour tester cette hypothèse a donné des résultats beaucoup moins spectaculaires, avec une réduction de seulement 9 %, non significative ($P = 0,15$) sous ramipril par rapport au placebo (22). NAVIGATOR est intéressant de ce point de vue puisque les résultats démontrent une réduction hautement significative ($P < 0,001$) de 14 % de l'incidence de DT2 dans le groupe traité par valsartan par rapport au groupe placebo. Cette réduction de 14 % se traduirait par une réduction de 38 nouveaux cas de DT2 pour 1.000 personnes traitées par valsartan pendant 5 années. Cette réduction est d'autant plus intéressante que le valsartan a été instauré chez des patients bénéficiant déjà de mesures hygiéno-diététiques et que le groupe placebo était «parasité» par près de 25% de traitements par un inhibiteur du RAA de type IEC. Les raisons de cette différence par rapport à l'étude DREAM n'apparaissent pas clairement et il faut toujours se méfier de tirer des conclusions à partir des résultats provenant de comparaisons indirectes. Dans l'étude de comparaison directe ONTARGET, il n'y a pas eu de différence dans l'incidence de nouveaux cas de DT2 chez les personnes traitées par l'IEC ramipril ou par l'ARA telmisartan (3). Les mécanismes expliquant pourquoi une inhibition du

système RAA entraîne une réduction du risque de progression vers un DT2 sont probablement multiples, touchant à la fois les processus contribuant à l'action et à la sécrétion de l'insuline, comme discuté précédemment (13, 14).

PRÉVENTION DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

La prévention des maladies CV s'est considérablement améliorée au cours des dernières années avec la prescription de diverses classes pharmacologiques qui ont apporté la preuve d'une protection efficace chez les personnes à risque comme les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêta-bloquants ou encore les inhibiteurs du système RAA. Cette meilleure prise en charge globale rend de plus en plus difficile la mise en évidence d'une protection significative par l'ajout d'un traitement pharmacologique complémentaire (23), comme l'on montré les résultats négatifs ou controversés de plusieurs essais contrôlés versus placebo récemment publiés et ce, quel que soit le critère CV composite pris en considération (24). La population recrutée dans NAVIGATOR est un peu particulière puisqu'il s'agissait d'individus ayant spécifiquement une diminution de la tolérance au glucose. Comme attendu (6), et d'ailleurs voulu dans cet essai, ces personnes avec une dysglycémie avaient aussi un haut risque CV. Ainsi, dans NAVIGATOR, près d'un quart des patients avaient déjà eu un événement CV, dont majoritairement un accident coronarien. Contrairement à ce qui a été rapporté précédemment, par exemple dans la célèbre étude HOPE avec le ramipril (- 26 % en ce qui concerne la réduction de mortalité CV, $P < 0,001$) (25), l'administration d'un ARA comme le valsartan n'a pas montré de protection significative vis-à-vis des complications CV, quel que soit le critère pris en considération. Les populations étudiées étaient cependant sensiblement différentes puisque HOPE avait recruté 80 % de patients avec antécédents CV (*vs* 24 % seulement dans NAVIGATOR) et 38 % de patients avec un DT2 (*vs* 0% dans NAVIGATOR). Il n'est, dès lors, pas étonnant que les patients recrutés dans HOPE avaient un risque intrinsèque de mortalité CV plus élevé (8,1 % dans le groupe placebo de HOPE *vs* 2,5 % dans le groupe placebo de NAVIGATOR). Dans NAVIGATOR, le seul avantage CV objectivé a consisté en une diminution des AVC, à la limite de la signification statistique; cet effet pourrait résulter du meilleur contrôle de la pression artérielle dans le groupe valsartan par comparaison au groupe placebo. Un suivi à plus long terme est nécessaire pour vérifier si la prévention du

DT2 est susceptible de se traduire, à terme, par un meilleur pronostic CV global sous valsartan.

Enfin, les résultats négatifs dans le bras de l'étude interventionnelle testant le natéglinide ne confortent pas l'idée d'un effet délétère potentiel de l'hyperglycémie post-prandiale dans cette population avec diminution de la tolérance au glucose, comme l'avait suggéré les résultats de la grande étude observationnelle DECODE (8). Une autre étude interventionnelle testant l'efficacité d'un contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale par le recours à des injections d'un analogue à action ultra-rapide (comparativement à une insuline basale) s'était également révélée négative dans une population à très haut risque ayant survécu à un infarctus aigu du myocarde (26). Enfin, l'étude NAVIGATOR démontre que l'antidiabétique oral natéglinide, agissant comme insulinosécrétagogue, n'est pas associé à un risque CV accru, comme cela a été évoqué récemment pour les sulfamides (27), en tout cas dans cette population avec une simple diminution de la tolérance au glucose chez laquelle on pouvait pourtant craindre un risque accru d'hyperglycémie grave.

CONCLUSION

NAVIGATOR montre que ni le traitement par valsartan, ni celui par le natéglinide, n'ont exercé d'effets favorables sur la prévention CV chez les personnes avec diminution de la tolérance au glucose et un profil de risque CV. Cet échec peut s'expliquer par l'excellente prise en charge de base, hygiéno-diététique et pharmacologique, de la population recrutée dans NAVIGATOR, y compris dans le groupe placebo. En ce qui concerne la prévention du DT2, le valsartan diminue de 14 % l'incidence de nouveaux cas, confirmant l'effet bénéfique de l'inhibition du système RAA rapporté antérieurement. Par contre, le natéglinide, un insulinosécrétagogue à action rapide et brève, donne des résultats globalement négatifs, discordants par ailleurs si le diagnostic de DT2 est posé sur la glycémie à jeun ou sur la glycémie à 2 heures lors d'une HGPO. L'intérêt de contrôler précocement l'hyperglycémie post-prandiale n'est donc pas démontré actuellement, en tout cas dans des études interventionnelles comme NAVIGATOR. Ces résultats mitigés des deux interventions pharmacologiques mettent encore mieux en exergue l'importance des mesures hygiéno-diététiques dans des stratégies de prévention à l'échelle d'une population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.— ESC Committee for Practice Guidelines. - European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*, 2007, **194**, 1-45.
2. Krzesinski JM, Montrieux Ch, Scheen AJ.— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en pathologie cardio-vasculaire et néphrologique : que nous dit l'Evidence Based Medicine ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 414-422.
3. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ONTARGET : Protection comparable du telmisartan et du ramipril et absence de bénéfice de la combinaison chez des patients à haut risque vasculaire. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 213-219.
4. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al.— Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 2288-2298.
5. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al.— Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010, **375**, 481-489.
6. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. American Diabetes Association.— Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance : implications for care. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 753-759.
7. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefèbvre PJ.— L'hyperglycémie post-prandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 138-141.
8. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group.— Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 397-405.
9. Scheen AJ, Giet D.— Prévention du diabète de type 2, un nouveau défi de santé publique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 383-390.
10. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore ... Le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
11. Scheen AJ, Letiexhe MR, Ernest Ph.— Prévention du diabète de type 2 : style de vie ou médicaments ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 206-210.
12. Scheen AJ.— Pharmacological prevention of type 2 diabetes. In : *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*. (Eds: J-M Ekoe, M Rewers, R Williams, P Zimmet), Wiley-Blackwell London, UK, 2008, Chapter 29, 449-474.
13. Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, **64**, 2537-2565.
14. Scheen AJ.— Réduction comparable de l'incidence du diabète de type 2 sous sartan et sous IEC : comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 424-428.
15. Scheen AJ.— Antidiabetic agents in patients with mild dysglycaemia : prevention or early treatment of type 2 diabetes ? *Diabetes Metab*, 2007, **33**, 3-12.
16. Bethel MA, Califf RM.— Role of lifestyle and oral anti-diabetic agents to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2007, **99**, 726-731.
17. Califf RM, Boolell M, Haffner SM, et al.— NAVIGATOR Study Group. - Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am Heart J*, 2008, **156**, 623-632.
18. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.— Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004, **363**, 2022-2031.
19. Saloranta C, Guitard C, Pecher E, et al.— Nateglinide improves early insulin secretion and controls postprandial glucose excursions in a prediabetic population. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 2141-2146.
20. The NAVIGATOR Study Group (Scheen AJ as coauthor). — Valsartan, incident diabetes, and cardiovascular events in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2010, March 29 [Epub ahead of print]. 10.1056/nejmoa1001121 nejm.org.
21. The NAVIGATOR Study Group (Scheen AJ as coauthor).— Nateglinide, incident diabetes and cardiovascular events in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2010, March 29 [Epub ahead of print]. 10.1056/nejmoa1001122 nejm.org.
22. Scheen AJ.— L'étude DREAM : prévention du diabète de type 2 par le ramipril et/ou la rosiglitazone chez les personnes dysglycémiques sans maladie cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 728-732.
23. Scheen AJ.— Quel avenir pour les essais de prévention cardiovasculaire ? *Rev Med Suisse*, 2009, **5**, 1635-1636.
24. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
26. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al.— Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 381-386.
27. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al.— Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*, 2009, **339**, b4731. doi: 10.1136/bmj.b4731.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.